

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**205 611 B**

(21) A bejelentés száma: 3922/90  
(22) A bejelentés napja: 1990. 06. 20.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
08501/89 1989. 06. 20. KR

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
**C 07 D 499/46**  
**A 61 K 31/43**

(40) A közzététel napja: 1991. 04. 29.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1992. 05. 28. SZKV 92/05

(72) (73) Feltaláló és szabadalmaz:  
Kim, Yeong Sul, Szöul (KR)

(54)

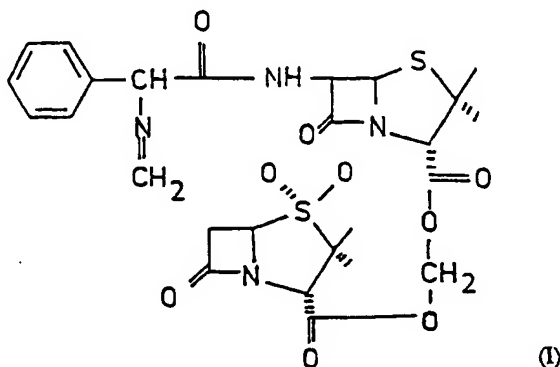
### **Eljárás**

**1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6-[alfa-(metilén-amino)-fenil-acetil-amino]-  
penicillanát és sói előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány az (I) képletű vegyületek és sóik előállítására vonatkozik. A vegyületeket, amelyek emlősökben bakteriális fertőzések elleni kezelésre alkalmasak, olyan módon lehet előállítani, hogy jód-metil-penicillanát-1,1-dioxidot nátrium-metampicillinnel reagáltatják és a keletkezett (I) képletű 1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6-[α-(metilén-amino)-fenil-acetil-amino]-

penicillanátot kívánt esetben sóvá alakítják. A jód-metil-penicillanát-1,1-dioxid kiindulási vegyületet úgy állítják elő, hogy nátrium-penicillánsav-1,1-dioxidot valamely oldószer jelenlétében klór-jód-metánnal reagáltatnak, majd az ilyen módon keletkezett klór-metil-penicillanát-1,1-dioxidot nátrium-jodiddal reagáltatják.



(I)

A találmány az (III) általános képletű vegyületek és sói előállítását szolgáló eljárásra vonatkozik.

A jelen találmány orvosi célra felhasználható új beta-laktamáz inhibitorokkal foglalkozik, amelyek in vivo hidrolizálhatók, foglalkozik továbbá ezek előállítási eljárásával. A jelen találmány pontosabban az (I) képletű 1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6-[ $\alpha$ -(metilén-amino)-fenil-acetil-amino]-penicillanát vagy (Ix) általános képletű, gyógyászatiilag elfogadható sói előállításával foglalkozik, ahol az (Ix) általános képletben X jelentése szervesen vagy szervetlen sav, előnyösen sósav, kénsav, foszforsav, maleinsav, borostyánkősav, metán-szulfonsav vagy p-toluolszulfonsav.

A szulbaktám (penicillánsav-1,1-dioxid) vagy gyógyászatiilag elfogadható sói a szakterületen jól ismertek, mint a  $\beta$ -laktamáz gátló antibiotikumok.

A metampicillint és sóit az 1081093 lajstromszámú nagy-britanniai szabadalmi leírás, a jelen találmány feltalálóihoz tartozó 82-740 számú koreai köztársaságbeli szabadalmi közzétételi irat és a 867859 lajstromszámú belga szabadalmi leírás ismerteti; ezek fokozott gátlást mutatnak Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok ellen.

A penicillánsav-1,1-dioxidokat mint  $\beta$ -laktamázokat a 4503040 lajstromszámú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti. Bár ezek a vegyületek általában is hatékonyak a  $\beta$ -laktám antibiotikumok aktivitásának fokozásában, különösen előnyösen alkalmazhatók megállapított klinikai hasznosságú penicillinekkal vagy cefalosporinokkal kombinálva, pl. amoxicillinnel, ampicillinnel, apalcicillinnel, azlocillinnel vagy akretonammal, bazampicillinnel, karbenicillinnel, karbenicillin indanillel, karbenicillin fenillel, cefaklorral, cefadroxillal, cefalorámmal, cefamandollal, cefamandol náftáttal, cefaparral, cefatrizinnel, cefazolinna, cefmenoximmal, cefoniciddal, cefodizimmal, cefoperazonnal, ceforaniddal, cefotaximmal, cefotiammal, cefotetánnal, cefoxitinnel, cefszulodinna, cefazidimmal, ceftizoximmal, ceftriaxonnal, cefuroximmal, cefacetrillel, cefalexinnel, cefaloglicinnel, cefaloridinna, cefalotinna, cefapirinnel, cefradinnal, ciklacillinnel, epicillinnel, furazlucillinnel, hetacillinnel, levopropilcillinnel, mecillinammal, mezlocillinnel, penicillin G-vel, penicillin V-vel, feneticillinnel, piperacillinnel, pirbenicillinnel, pivampicillinnel, szarmoxicillinnel, szarpicillinnel, szuncillinnel, talampicillinnel vagy tikarcillinnel, vagy ezek bármelyikének gyógyászatiilag elfogadható sójával. A metampicillinnel reagált szulbaktám gyógyászati kompozícióját azonban még sohasem írták le a szakterületen, továbbá a szakterületen még nem írták le a vegyület bakteriális fertőzések elleni aktivitásának ilyen fokozódását.

A jelen találmány következőképpen orvosi felhasználású antibakteriális vegyülettel vagy ennek gyógyászatiilag elfogadható sóival, valamint ezek előállítási eljárásaival foglalkozik.

A találmány további tárgyai és alkalmazási területei nyilvánvalóak lesznek a későbbi részletes leírásból. Meg kell érteni azonban, hogy a részletes leírás és a speciális példák, bár bemutatják a találmány előnyös kiviteli módjait, csak illusztrációként szolgálnak, mivel

számos változtatás és módosítás lehet nyilvánvaló ebből a részletes leírásból azok számára, akik a szakterületen jártasak, amely változtatások és módosítások azonban a találmány oltalmi körén belül vannak.

Röviden leírva, a jelen találmány olyan, gyógyászati célú vegyülettel és előállításával foglalkozik, amely hatékony emlődőkben bakteriális fertőzések leküzdésére, ahol az eljárás abból áll, hogy nátrium-penicillánsav-1,1-dioxidot klór-jód-metánnal reagáltatunk valamely oldószer jelenlétében, így állítva elő klór-metil-penicillanát-1,1-dioxidot; majd a klór-metil-penicillanát-1,1-dioxidot reagáltatjuk nátrium-jodiddal, így állítva elő a jód-metil-penicillanát-1,1-dioxidot, majd a jód-metil-penicillanát-1,1-dioxidot reagáltatjuk nátrium-metampicillinnel. A jelen vegyület hatásos bakteriális fertőzések kezelésére emlődőkkel.

A találmányt részletesen leírva olyan gyógyászati hasznosítású antibakteriális vegyületet állítunk elő, amely szulbaktámnak vagy gyógyászatiilag elfogadható sójának reakciójával készül metampicillinnel vagy gyógyászatiilag elfogadható sójával. Pontosabban tehát a találmány olyan gyógyászati hasznosítású vegyület előállítására irányul, amely a (II) képletű szulbaktám, vagyis 3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]heptán-2-karbonsav-4,4-dioxid reakciójával készül a (III) képletű metampicillinnel, vagyis 6-D(-)- $\alpha$ -(metilén-amino)-fenil-acetil-amino]-penicillánsavval. A jelen találmány szerinti reakciót a Reakcióvázlat mutatja be.

Az új (I) képletű vegyület előállításának munkamennetét az alábbiakban ismertetjük, a Reakcióvázlat jelöléseire utalva.

A jelen találmány szerinti (I) képletű vegyület előállítására

a) nátrium-szulbaktámot (IIa) klór-jód-metánnal ( $\text{ClCH}_2\text{I}$ ) reagáltatunk valamely oldószerkeverék, pl. dimetil-formamid (DMF) és víz keveréke jelenlétében, ilyen módon klór-metil-penicillanát-1,1-dioxidot (IV) alakítva ki, majd

b) a keletkezett klór-metil-penicillanát-1,1-dioxidot (IV) nátrium-jodiddal (NaI) reagáltatjuk acetón jelenlétében szobahőmérsékleten, ilyen módon jódmetil-penicillanát-1,1-dioxidot (V) alakítva ki, majd

c) a keletkezett jód-metil-penicillanát-1,1-dioxidot (V) a (IIIa) képletű nátrium-metampicillinnel reagáltatjuk dimetil-formamid jelenlétében, ilyen módon alakítva ki az 1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6[ $\alpha$ -(metilén-amino)-fenil-acetil-amino]-penicillanátot (I).

A találmány d) lépése a jelen találmány szerinti gyógyászati hasznosítású vegyületek további csoportjához vezet. Ezeknek az új (Ix) általános képletű vegyületeknek az előállítását a p-toluolszulfonsavval képzett só példáján mutatjuk be.

A jelen találmány szerinti (Ix) általános képletű vegyületek körébe tartozó p-toluolszulfonsav-sót olyan módon állítjuk elő a d) lépés szerint, hogy a kialakított (I) képletű vegyületet p-toluolszulfonsav-monohidráttal reagáltatjuk etil-acetát jelenlétében, ilyen módon alakítva ki a jelen találmány szerinti 1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6-[ $\alpha$ -(metilén-amino)-fenil-acetil-amino]-penicillanát-toluolszulfonsav-sót.

Az a) lépésben alkalmazott oldószerkeverék dimetil-formamid és víz keveréke 1:1 és 10:1 tömegarány közötti tartományban, előnyösen 5:1 tömegarányban.

A b) lépésben a reakciót 10–50 órán át, előnyösen 20–40 órán át végezzük.

A (c) lépésben a reakciót  $-10^{\circ}\text{C}$ – $+10^{\circ}\text{C}$  közötti, előnyösen  $-5^{\circ}\text{C}$ – $+5^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérséklet-tartományban végezzük valamely oldószerben, pl. hexánban, etil-éterben, ciklohexánban, izopropil-éterben, etil-acetátban, vagy ezek bármilyen keverékében.

A d) lépésben a gyógyszeratilag elfogadható sav mennyisége mólekvalensben azonos a jelen találmány szerinti (I) képletű vegyület mennyiségével. A sav valamely szerves oldószerben, pl. etil-acetátban van feloldva. A jelen találmány szerinti (I<sub>x</sub>) vegyületet  $0$ – $10^{\circ}\text{C}$  közötti hőmérsékleten átkristályosítjuk, pl. hexánt, ciklohexánt, metilén-kloridot, izopropil-étert, stb. alkalmazva.

Az (I) képletű vegyület és az (I<sub>x</sub>) általános képletű vegyületek béta-laktamáz-enzimek inhibitoraiként alkalmazhatók. Ezek a vegyületek ugyanis fokozzák a béta-laktám-antibiotikumok aktivitását elsősorban azok ellen a mikroorganizmusok ellen, amelyek béta-laktamáz-enzimtermelésük révén rezisztensek vagy részben rezisztensek a béta-laktám-antibiotikumokra. Ezek a mikroorganizmusok egyébként részben vagy egészben elbontanák a béta-laktám-antibiotikumokat. A jelen találmány szerinti vegyületek közreműködésével a béta-laktám-antibiotikumok aktivitásának spektruma kibővíül.

Az (I) képletű és (I<sub>x</sub>) általános képletű vegyületek hatékonyak antibakteriális szerek moláris ekvivalenseiként is, ugyanis in vivo hidrolizálnak a megfelelő (II) képletű béta-laktamáz inhibitorra, vagyis szulbaktámmá és (III) képletű metampicillinné. Az antibakteriális hatékonyság növelésének tekinthető, amikor egy béta-laktamáz gátló vegyület és egy béta-laktám-antibiotikum együttes antibakteriális aktivitása jelentősen nagyobb, mint az egyes komponensek antibakteriális aktivitásainak összege.

A vegyületek in vitro béta-laktamáz gátló aktivitását és akut toxicitását az alábbiakban mutatjuk be.

(1) In vitro antibakteriális aktivitás vizsgálata.

A vizsgálandó vegyület kétszeres hígításait alkalmazzuk az agarhígításos módszert alkalmazva Mueller-Hinton agaron.  $37^{\circ}\text{C}$  hőmérsékleten 18 óra múlva a teszt-mikroorganizmus fogékonyságának a vegyület azon legkisebb koncentrációját (MIC) fogadjuk el, amely képes előidézni a növekedés teljes gátlását, szabad szemmel elbírálva. Az (I) képletű vagy (I<sub>x</sub>) általános képletű vegyületek MIC értékeit az I. táblázatban mutatjuk be, több mikroorganizmust vizsgálva.

I. táblázat

Az (I) képletű vagy (I<sub>x</sub>) általános képletű vegyületek in vitro antibakteriális hatása

Mikroorganizmus	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Streptococcus faecium</i> MDS	0,781
<i>Staphylococcus aureus</i> SG511	0,098
<i>Escherichia coli</i> DC2	1,563
<i>Enterobacter cloacae</i> 132E	1,563

## (2) Toxikus tünetek vizsgálata

Az ebben a vizsgálatban alkalmazott állatok him ICR egerek, amelyek mintegy 25 g tömegűek és 4–5 hetes korúak. A vizsgálat beindítása előtt 1–2 nappal az olívaolajban feloldott vizsgálandó vegyületet szájon át beadjuk, és az állatokat megfigyeljük. Az LD<sub>50</sub> érték (mg/kg) egereknél  $>10\,000$ . A vizsgált állatoknál semmiféle toxikus tünet nem volt megfigyelhető.

### 1. készítmény

Eljárás klór-metil-penicillanát-1,1-dioxid előállítására

4,0 g nátrium penicillánsav-1,1-dioxidot feloldunk 90 ml dimetil-formamid és 7 ml víz keverékében és szobahőmérsékleten kevertetjük. 25 g klór-jód-metánt adunk az oldathoz, majd az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük 64 órán át. Miután a reakció teljessé válik, 80 ml metilén-kloridot adunk az oldathoz, és a szerves réteget elkülönítjük az oldatból. Az így létrejött oldatot háromszor mossuk 20 ml telített konyhasóoldattal, és víztelenítjük vízmentes magnézium-szulfáttal (MgSO<sub>4</sub>). Az így kezelt oldatot szűrjük, és az oldószert vákuumban lepároljuk, az anyag száraz állapotáig. Végül hexán és etil-acetát 2:1 arányú keverékével végzett oszlopkromatográfia után 3,5 g klór-metil-penicillanát-1,1-dioxidot kapunk.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)ppm: 1,5 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 3,55 (d, 2H), 4,5 (s, 1H) 4,7 (t, 1H), 5,7 (d, 1H), 6,0 (d, 2H)

### 2. készítmény

Eljárás jód-metil-penicillanát-1,1-dioxid előállítására

11,0 g klór-metil-penicillanát-1,1-dioxid 35 ml acetonnal képzett oldatához 9,0 g nátrium-jodidot adunk, és a keveréket szobahőmérsékleten kevertetjük 30 órán át. Az így létrejövő oldatot pH 7,2-re állítjuk be telített NaHCO<sub>3</sub> oldattal, majd cseppenként addig adunk hozzá 0,5 mól/literes Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oldatot, amíg a reakciókeverék színe eltűnik. Jeges vizet fürdőbe helyezve lassan hozzáadunk 35 ml vizet, majd a kicsapódott szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük, végül szárítjuk. Ilyen módon 12,0 g anyagot kapunk.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm: 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 3,5 (d, 2H), 4,4 (s, 1H) 4,6 (t, 1H), 6,0 (dd, 2H)

### 1. példa

Eljárás 1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6-[ $\alpha$ -(metilén-amino)-fenil-acetil-amino]-penicillanát előállítására

12,0 g jód-metil-penicillanát-1,1-dioxidot feloldunk dimetil-formamidban és 14,0 g nátrium-metampicillint adunk az oldathoz, majd jeges vízben kevertetjük 6 órán át. Miután a reakció teljessé válik, 400 ml etil-acetátot és 300 ml vizet adunk az így kialakult oldathoz, majd a keletkezett szerves réteget elkülönítjük. Az elkülönített oldatot háromszor mossuk vízzel és telített konyhasóoldattal, víztelenítjük vízmentes magnézium-szulfáttal, szűrjük, és vákuumban szárazra pároljuk. Hexán és etil-acetát 2:1 arányú keverékével végzett

oszlopkromatográfia után 14,4 g 1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6- $\{\alpha$ -(metilén-amino)-fenil-acetil-amino}-penicillanátot kapunk.

Olvadáspont: 156–157 °C.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,7 (s, 3H), 3,5 (d, 2H), 4,3–4,6 (m, 4H), 5,6 (bs, 2H), 5,9 (s, 2H), 7,3 (s, 5H), 7,4–7,5 (brs, 2H)

## 2. példa

Eljárás az 1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6- $\{\alpha$ -(metilén-amino)-fenil-acetil-amino}-penicillanát-p-toluolszulfonsav-sójának előállítására.

1,0 g, 1. példa szerint előállított, 1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6- $\{\alpha$ -(metilén-amino)-fenil-acetil-amino}-penicillanátot feloldunk 13 ml etil-acetátban. Ehhez az oldathoz 20 perc alatt olyan keveréket adunk, amely 325 mg p-toluolszulfonsav-monohidrát és 5 ml etil-acetát összekeverésével készült. Ezután az oldatot 0° és 10 °C hőmérsékleten kevertetjük 2 órán át, majd szobahőmérsékleten további 1 órán át. Az így keletkezett oldatot 8 ml-re pároljuk be vákuumban. Az oldatot izopropil-éterből kikristályosítjuk, majd szűrjük, ilyen módon 1,1 g 1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6- $\{\alpha$ -(metilén-amino)-fenil-acetil-amino}-penicillanát-p-toluolszulfonsav-sót kapunk.

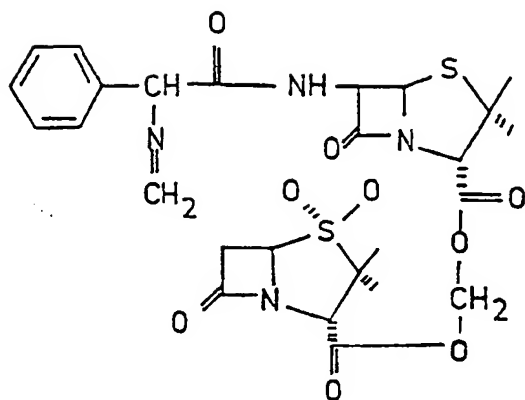
Olvadáspont: 145–163 °C (bomlik).

$^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ). ppm: 1,5 (s, 3H), 1,6 (s, 6H), 1,7 (s, 3H), 2,3 (d, 2H), 3,5 (d, 2H), 4,2–4,6 (m, 4H), 5,2–5,6 (br, 2H), 7,1–7,6 (m, 9H), 8,3 (br, 2H)

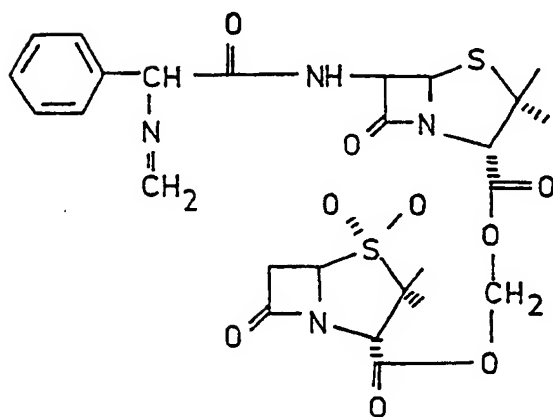
Az így leírt találmány alapján nyilvánvaló, hogy ugyanezt számos más variáció szerint is elő lehet állítani. Az ilyen variációk is a jelen találmány oltalmi körén belül vannak, mivel az ilyen jellegű módosítások nyilvánvalóak azok számára, akik a szakterületen járatosak. A találmány oltalmi körét a következő igénypontok határozzák meg.

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

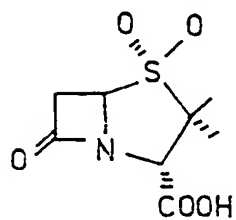
- 15 1. Eljárás az (I) képletű 1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6- $\{\alpha$ -(metilén-amino)-fenil-acetil-amino}-penicillanát és (ix) általános képletű sója előállítására, ahol a képletben X jelentése szervetlen vagy szerves sav, *azzal jellemezve*, hogy az (V) képletű jódmetil-penicillanát-1,1-dioxidot (IIIa) képletű nátrium-metampicillin-
- 20 nel reagáltatunk valamely oldószer jelenlétében, és kívánt esetben a keletkezett 1,1-dioxo-penicillanoil-oxi-metil-D-6- $\{\alpha$ -(metilén-amino)-fenil-acetil-amino}-penicillanátot valamely X jelentésű savval reagáltatjuk.
- 25 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oldószerként dimetil-formamidot alkalmazunk.



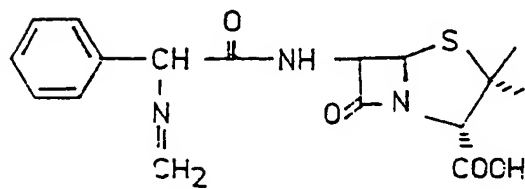
( I )



( I x )

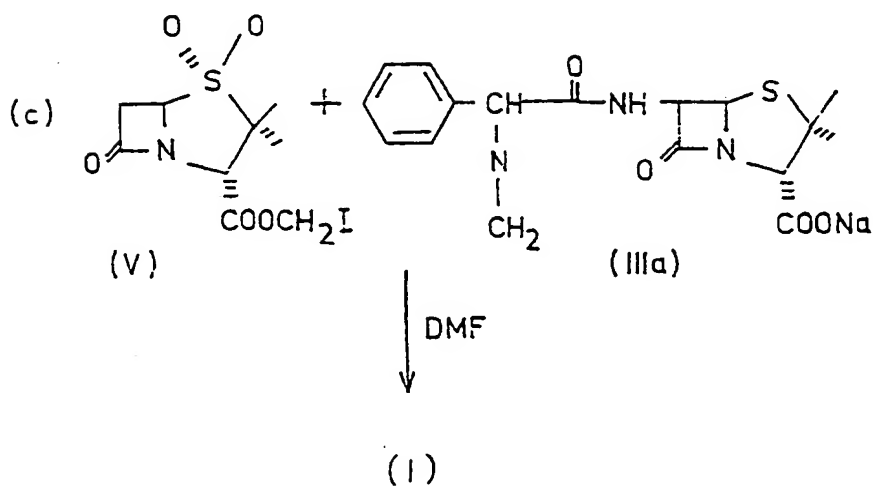
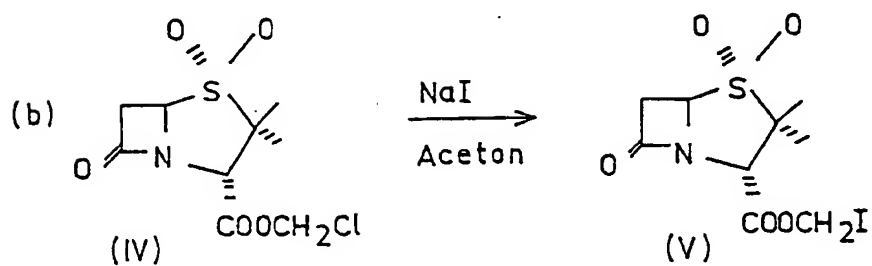
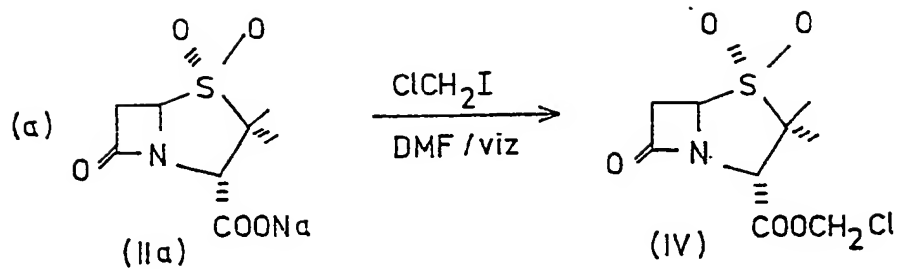


( II )

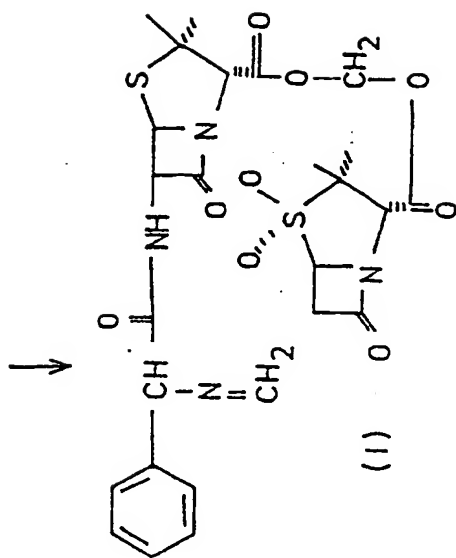


( III )

Reakcióvázlat

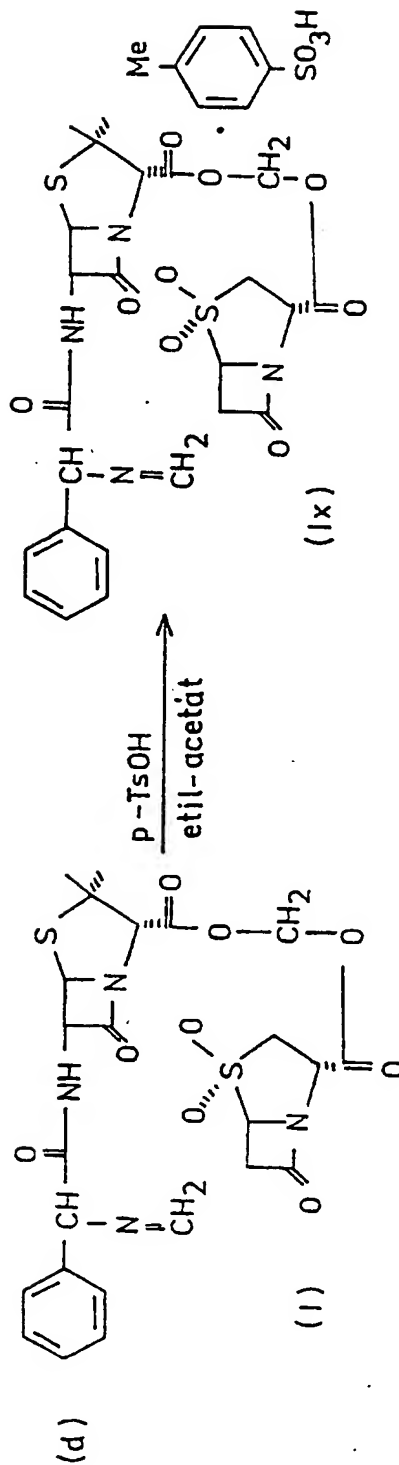


Reakcióvázzlat folyt.



(I)

(c) folyt.



(d)

(IX)